

256774

256774



PATENTE DE INVENCION

Ref. Case 1143

256774

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidas sustituidas".

=====

*Solicitante:*

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
BASILEA, SUIZA.

=====

La presente invención se refiere a la obtención y a las propiedades de nuevas succinimidas sustituidas, de la fórmula general I (véase el anexo de fórmulas), donde  $R_1$  significa un grupo alquilo bajo y  $R_2$  un átomo de hidróge-

5.

24 MAR 1960



256774

no o un grupo alquilo bajo.

- De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la fórmula I se obtienen si una piperidona-4 sustituida de la fórmula general II, en la cual  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, se reacciona con un compuesto de la fórmula general III, donde X está por el grupo cianico o un grupo carboxílico, en caso dado, funcionalmente modificado, en presencia de un catalizador disociador de agua a un derivado del piperidilideno-4 de la fórmula general IV, éste por adosamiento de ácido prúsico se transforma en un compuesto de la fórmula general V, éste por hidrólisis, descarboxilización y esterización con un alcohol se transforma en un diéster del ácido succínico sustituido de la fórmula general VI y el éster obtenido se reacciona con un compuesto de nitrógeno de la fórmula general  $R_2 - NH_2$ , donde  $R_2$  tiene el significado arriba señalado.
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.

- Los compuestos de la fórmula I, donde  $R_2$  está por hidrógeno se obtienen también según una variante del procedimiento, si el compuesto de la fórmula V se somete sólo durante breve tiempo a la hidrólisis, descarboxilización y esterización con un alcohol, formándose así un éster-amido del ácido succínico sustituido, que, mediante calentamiento por encima del punto de fusión o hirviendo en un disolvente
- 25.



256774

se transforma en una succinimida sin sustitución en el átomo de nitrógeno.

El procedimiento se efectúa por ejemplo de la siguiente manera:

5. Una 1-alquilo-piperidona-4 se reacciona en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo, benzol, toluol, xilol, tetralina, etc. con un compuesto de la fórmula III, preferentemente con un éster alquílico del ácido cianacético, en presencia de un catalizador disociador de agua, tal como por ejemplo ácido acético glacial, sólo o junto con acetato amónico, y empleando un separador de agua de trabajo continuo, hasta formar un compuesto de la fórmula IV. En la doble unión de este derivado se adiciona ácido prúsico y el compuesto de la fórmula V obtenido se saponifica con ácido clorhídrico concentrado, a un ácido succínico sustituido y se descarboxiliza.
10. Este se esteriza, con un alcohol abs. y clorhidrógeno, a un diéster del ácido succínico sustituido de la fórmula VI. El procedimiento hasta el diéster de la fórmula VI se efectúa preferentemente sin aislamiento, resp. limpieza de los distintos productos intermedios.
15. El diéster del ácido succínico sustituido de la fórmula VI se puede ahora, por reacción con amoníaco acuoso concentrado o una alquiloamina primaria, tal como metiloamina líquida, amina etílica, etc., preferentemente en recipiente
- 20.
- 25.



336774

- cerrado, transformar en la succinimida sustituida deseada de la fórmula I. Como en esta última etapa de la reacción primeramente se forma un derivado diamídico del ácido succínico sustituido,
5. para cerrar el anillo de la diamida se ha de calentar la mezcla de reacción finalmente a una temperatura elevada, por ejemplo 180-250°.

- Los nuevos succinimidas sustituidos de la fórmula de arriba I son compuestos cristalinos incoloros, sólidos o aceitosos a temperatura de ambiente. Se disuelven fácilmente en los disolventes orgánicos usuales, en agua, por el contrario, son insolubles. Con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales cristalizadas a
10. temperatura de ambiente, estables, que se disuelven fácilmente en agua.
15. temperatura de ambiente, estables, que se disuelven fácilmente en agua.

- Los nuevos compuestos poseen interesantes propiedades farmacodinámicas de aplicación terapéutica, tal como efecto parasimpaticomimético, análgico o potenciador de narcosis.
20. temperatura de ambiente, estables, que se disuelven fácilmente en agua.

Se han de emplear en la terapia, pero también son valiosos productos intermedios, para la fabricación de medicamentos.

- En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento, sin por ello limitar el alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en grados Celsio. Los puntos de fusión y ebullición están corregidos.
25. temperatura de ambiente, estables, que se disuelven fácilmente en agua.



256774

Ejemplo 1

Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)-succinimida

(8-metilo-2,8-diazaspiro [4,5] decan-1,3-dion)

a) Ester etílico del ácido (1-metilo-piperidili-

5. deno-4)-cianacético

- 113,0 g. de éster etílico del ácido cianacético, 113,0 g. de 1-,etilo-piperidona-4 y 23 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se hierven durante 4 horas en 250 cm<sup>3</sup> de benzol. El agua disociada durante la reacción se retira continuamente del reflujo mediante un separador de agua. Después de 2½ horas asciende la cantidad del agua disociada a 18 cm<sup>3</sup>. Después de hervir durante otras 1½ horas se agregan aún 300 cm<sup>3</sup> de benzol y se agita con 150 cm<sup>3</sup> de solución potásica saturada fría como el hielo. La solución de potasio se extrae otra vez con 150 cm<sup>3</sup> de benzol y los extractos benzólicos se lavan 1 vez con 50 cm<sup>3</sup> de agua. Después de secar sobre sulfato sódico se evaporan los extractos benzólicos reunidos y el residuo en el matríz, teñido de color oscuro se destila cuidadosamente en vacío. Sólo un pequeño sobrecalentamiento, por ejemplo durante la destilación, tiene una considerable descomposición como consecuencia. El éster etílico del ácido (1-metilo-piperidilideno-4)-cianacético puro es un aceite viscoso incoloro del punto de ebullición 114-115° ; 0,05 mm. Hg.  $n_D^{21,5} = 1,4952$ . El hidrocloruro forma de etanol finas agujas del



256774

P.F. 182-183<sup>o</sup> (descomp. de etanol)

b) Ester etílico del ácido / (1-metilo-4-carbo-  
etoxi-piperidilo)-4 7- acético.

- 87,3 g. de éster etílico del ácido
5. do (1-metilo-piperidilideno-4)-cianacético y  
42,5 g. de cianuro potásico se calientan juntos  
en 130 cm<sup>3</sup> de etanol al 50% sobre el baño María.  
Después de 10 minutos se agregan aún 15 cm<sup>3</sup> de  
agua y se deja aún durante otros 5 minutos sobre
10. el baño María. La solución teñida de color naran-  
ja claro, ahora clara, se enfría a temperatura  
de ambiente y enfriando con hielo se agregan 80 cm<sup>3</sup>  
de ácido clorhídrico concentrado. La solución  
evapora al vacío del chorro de agua, a 60<sup>o</sup>, hasta
15. secar, el residuo se recibe en 150 cm<sup>3</sup> de agua  
y la solución acuosa se satura con ácido de ácido  
clorhídrico mientras se enfría con hielo. Des-  
pués se hierve durante 20 horas al reflujo y nue-  
vamente se evapora hasta secar. El residuo cris-  
talino, incoloro se seca durante 60 horas sobre
20. pentóxido de fósforo, se suspende en 500 cm<sup>3</sup> de  
etanol secado sobre óxido cálcico y la suspensión  
se satura, enfriando con hielo, con gas de áci-  
do clorhídrico seco y se hierve durante 15 horas
25. al reflujo. Finalmente se concentra por evapora-  
ción en la corriente de nitrógeno, al vacío de  
chorro de agua, a 60<sup>o</sup>, hasta 1/4 del volúmen  
original, enfriando bien se diluye con dos veces  
su cantidad de agua, se satura con carbonato



256774

- potásico y se extrae 3 veces, cada una con 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Los extractos cloro-fórmicos se lavan una vez con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el cloroformo se des-
5. tilla el residuo aceitoso en alto vacío. El éster etílico del ácido  $\left[ (1\text{-metilo-4-carboetoxi-piperidilo})\text{-4} \right]$ -acético puro es un aceite incoloro del pE. 95-96° /0,06 mm. Hg. ;  $n_D^{20,5} = 1,4582$ .  
Picrato : agujas de color amarillo canario de etanol, P.F. 135-.36°.
10. c) Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)-succinimida  
6,6 g. de éster etílico del ácido  $\left[ (1\text{-metilo-4-carboetoxi-piperidilo})\text{-4} \right]$ -acético se hierven al reflujo durante 46 horas con 50 cm<sup>3</sup>
15. de amoníaco conc. Después de 5 horas se ha disuelto totalmente el éster, al principio sin disolver. La solución de reacción teñida ligeramente de amarillo se evapora en el vacío al chorro de agua, a 60°, hasta secar. Ahora se calienta el residuo
20. cristalino durante 3 horas a 200°, se le recibe en agua y se filtra a través de algodón. El filtrado se evapora hasta secar y el residuo se disuelve en metanol. La solución se mezcla con gas bromohidrogénico seco con lo que se precipita
25. el hidrobromuro de la spiro-(1-metilo-piperidilo-4)-succinimida buscado en plaquitas incoloras. Después de recristalizar de metanol funde el hidrobromuro ligeramente higroscópico a 311-313° (descomp.).



Ejemplo 2

256774

Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)-N-metilo-succinimida.

- (2,8-dimetilo-2,8-diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion )
5. Primeramente se prepara el éster etílico del ácido (1-metilo-piperidilideno-4) cianacético como indicado en el ejemplo 1) bajo a) y como señalado en el ejemplo 1) bajo b) se transforma en el éster etílico del ácido [ (1-metilo-4-carboetoxi-piperidilo)-4 ]-acético. 59,5 g. del éster etílico del ácido [ (1-metilo-4-carboetoxi-piperidilo)-4 ]-acético se calientan con un exceso de amina metílica líquida al 100% durante 12 horas en el recipiente de presión a 140°. Después se enfría y el exceso en amina metílica se evapora. El residuo cristalino en el matraz se calienta a 185° disociándose amina metílica bajo fusión. Después de 2½ horas ha terminado el desarrollo de amina metílica. Al enfriar cristaliza el residuo en el matraz, se le recibe en ácido clorhídrico 2-n, se extrae con éter y la solución ácido clorhídrica se pone alcalina mediante la adición de carbonato potásico sólido. La precipitación, que así se obtiene, se extrae con cloruro metilénico, el extracto se lava 1 vez con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente queda un residuo cristalizado incoloro de spiro-(1-metilo-piperidilo-4)-N-metilo-succinimida. El compuesto se puede



sublimar fácilmente; Punto de sublimación 80°/  
0,01 mm. Hg. P.F. 94-96°.

5. El hidrocloruro obtenido en etanol se recristaliza de metanol, son prismas incoloros ligeramente higroscópicos del P.F. 318-319° (descomp.)

- Fumarato: Cantidades equivalentes del derivado succinimídico y ácido fumárico (1 mol : 1 mol ) se hierven juntas en etanol.
10. Después de enfriar se filtra y se cristaliza de metanol/agua. Poliedros incoloros del P.F. 266° (descomp.)

- Picrato : Solución del ácido picrónico etanólico en exceso se hierve durante breve tiempo con el derivado succinimídico. Al enfriar cristaliza el picrato en prismas finos amarillos. Recristalización de etanol/agua. P.F. 260° (descomp.) después de sinterizar a 216°.
- 15.

Ejemplo 3.

20. Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)-N-etilo-succinimida.

( 2-etilo-8-metilo-2,8-diazaspiro [4,5] decan-1,3-dion )

25. Primeramente se prepara como en el ejemplo 1 (bajo a) y b) el éster etílico del ácido [ (1-metilo-4-carboetoxi-piperidilo)-4 ] -acético.

15,0 g. de éster etílico del ácido [ (1-metilo-4-carboetoxi-piperidilo)-4 ] -



258774

-acético, se calientan con 15 cm<sup>3</sup> de amina etílica durante 40 horas en el tubo cerrado por soldadura a 150°. El amina en exceso se evapora en vacío al chorro de agua a 40° y el producto en

5. bruto cristalizado se destila en alto vacío. La spiro-(1-metilo-piperidilo-4)-N-etilo-succinimida hierve a 79° bajo 0,04 mm. Hg.

El hidrocioruro se obtiene mezclando la solución alcohólica de la base libre con

10. una solución de ácido clorhídrico etanólico. De etanol se obtienen prismas incoloros del p.F. 255°.

El hidrobromuro se obtiene en forma correspondiente y funde a 302-304° después de

15. recristalizar de etanol.

Fumarato : Una solución acuosa concentrada de ácido fumárico se mezcla con una cantidad equivalente del derivado de la succinimida ( 1 mol : 1 mol ).

20. Se agrega algo de etanol y la solución incolora se evapora hasta secar.

El residuo se recristaliza de etanol / agua. Poliedros incoloros del P.F. 204-206°.

25. Picrato : Solución de ácido picrónico etanólico en exceso se agrega al derivado de la succinimida y se hierve brevemente. Después de enfriar se filtra y se recristaliza tres veces de etanol/agua. P.F. 214-217°.



Nombre del compuesto	Fórmula I		P.E.
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)- N-isopropilo-succinimida (2-Isopropilo-8-metilo-2,8- diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion)	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	88-
Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)- N-n-butilo-succinimida (2-n-Butilo-8-metilo-2,8-diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion )	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	109
Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)- N-isobutilo-succinimida (2-Isobutilo-8-metilo-2,8-diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion)	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	114
Spiro-(1-etilo-piperidilo-4)- N-etilo-succinimida (2,8-Dietilo-2,8-diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1
Spiro-(1-n-butilo-piperidilo-4)- N-etilo-succinimida (2-etilo-8-n-butilo-2,8-diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion )	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
Spiro-(1-isopropilo-piperidilo-4)- N-etilo-succinimida (2-etilo-8-isopropilo-2,8-diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion )	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
Spiro-(1-metilo-piperidilo-4)- N-propilo-succinimida (2-Propilo-8-metilo-2,8-diazaspiro [4,5]decan-1,3-dion )	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-

11 Bis

24 MAR 19



250174

Formula I	Base libre	Sal, P.F., Forma del cristal
R <sub>2</sub>	P.E. / mm. Hg.	
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	88-92°/0,04	Hidrobromuro 251 - 253° Agujas finas, incoloras de etanol
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	109-111°/0,04	Hidrobromuro 180 - 181° Escamas, incoloras de etanol
i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	114-117°/0,15	Hidrobromuro 240 - 242° Cristales de etanol
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	132°/0,2	Hidrobromuro 293° Cristales de metanol
H <sub>9</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	---	Hidrocioruro 269° Cristales de etanol
i <sub>7</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	---	Hidrobromuro 277 - 278° Cristales de etanol/éter
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	---	Hidrobromuro 225° Cristales de etanol

24 MAR



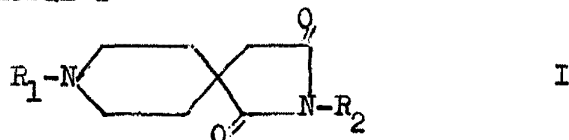
256774

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza de este invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar

- 5. que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de Patente presentada en Suiza
- 10. con fecha 25 de Marzo de 1959, nº 71.249, fecha 22 de junio de 1959, nº 74.723 y fecha 27 de Enero de 1.960, nº 767/60, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que
- 15. constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España : "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SUCCINIMIDAS SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

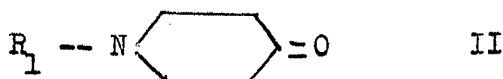
- 20. 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidias sustituidas, de la fórmula general I



- 25. en la cual R<sub>1</sub> significa un grupo alquilo bajo y R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo bajo, caracterizado porque una piperidona-4 sustituida de la fórmula general II,

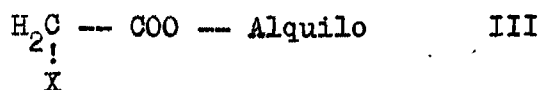


256774



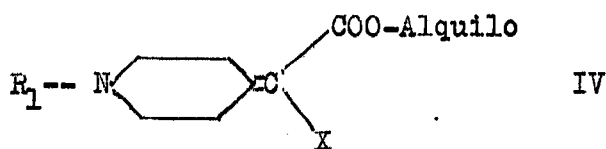
donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, se reacciona con un compuesto de la fórmula general

5. III,



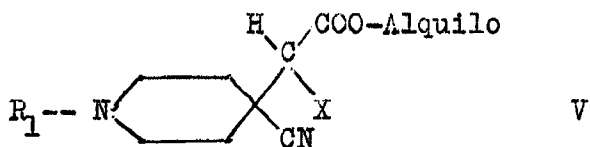
donde X está por el grupo cianico o un grupo carboxílico, en caso dado funcionalmente modifi-

10. cado, en presencia de un catalizador disociador de agua, a un derivado del piperidilideno-4 de la fórmula general IV



15.

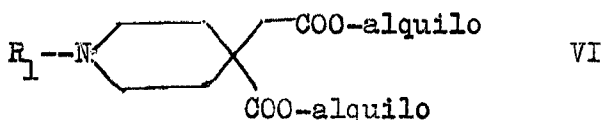
este por adición de ácido prúsico se transforma en un compuesto de la fórmula general V,



20.

éste por hidrólisis, descarboxilación y esterización con un alcohol se convierte en un diéster del ácido succínico sustituido de la fórmula general, VI,

25.



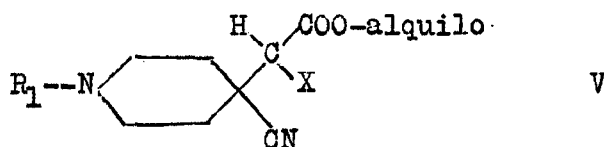
y el éster formado se reacciona con un compuesto

256774



de nitrógeno de la fórmula general  $R_2-NH_2$ , en la cual  $R_2$  tiene el significado arriba señalado.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto de la fórmula V



10.

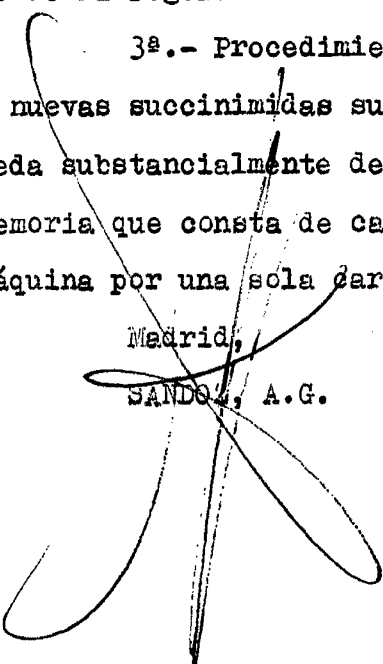
se somete a la hidrólisis, descarboxilación y esterización con un alcohol solo durante breve tiempo y el éster alquílico del ácido succínico sustituido obtenido por calentamiento sobre el punto de fusión o hirviendo en un disolvente se transforma en una succinimida sustituida en el átomo de nitrógeno.

15.

20.

3ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidas sustituidas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de catorce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

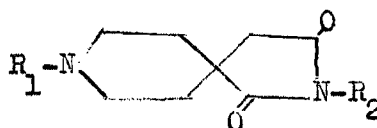
Madrid,  
SANDOZ, A.G.



FORMULAS



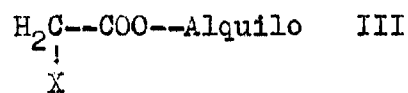
256774



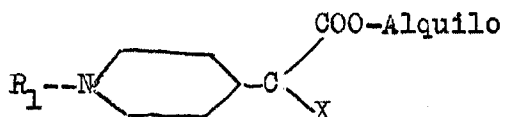
I



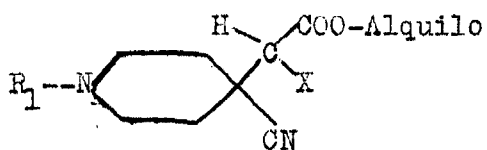
II



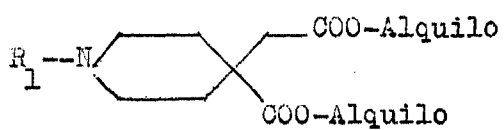
III



IV



V



VI